

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24832 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 48/00,
C07K 14/47

CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03443

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 48 105.9 27. September 1999 (27.09.1999) DE

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: PECHER, Gabriele [DE/DE]; Strasse 36, Nr.
26, 13125 Berlin (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, F.; Robert-Rössle-Strasse 10,
13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING AND PREVENTING HUMAN TUMORS, WHICH EXPRESS THE TUMOR ANTIGEN MUCIN AND/OR THE CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA), AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON HUMANEN TUMOREN, DIE DAS TUMORANTIGEN MUZIN UND/ODER DAS CARCINOEMBRYONALE ANTIGEN (CEA) EXPRIMIEREN UND IHRE VERWENDUNG

A2

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition for treating and preventing human tumors, which express the tumor antigen mucin and/or the carcinoembryonic antigen (CEA), and to the use thereof as a vaccine in humans for activating the immune system. According to the invention, a pharmaceutical composition is provided comprising a plasmid (naked DNA) which contains, as a therapeutic gene, the human mucin gene MUC1, active fragments thereof or at least 3 repeats of amino acid sequence SEQ No. 1, and/or comprising another plasmid (naked DNA) which contains, as a therapeutic gene, the gene for the human carcinoembryonic antigen (CEA) SEQ No. 2.

WO 01/24832

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren, sowie ihre Verwendung als Impfstoff beim Menschen zur Aktivierung des Immunsystems. Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Plasmid ("nackte DNA") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 enthält und/oder ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als thereapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 enthält.

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren und ihre Verwendung

5 **Beschreibung**

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren, sowie ihre Verwendung als Impfstoff beim Menschen zur Aktivierung des 10 Immunsystems.

Bisherige konventionelle Methoden der Tumorbekämpfung (Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie) sind in ihrer Wirksamkeit begrenzt. Somit besteht die Notwendigkeit der Etablierung neuer Therapieverfahren. Die Vakzinen sind darauf ausgerichtet, das Immunsystem so zu aktivieren, daß die 15 Tumoren und / oder ihre Metastasen spezifisch bekämpft werden.

Die klassische und vielfach klinisch eingezetzte Vakzine besteht aus einem Gemisch von bestrahlten Tumorzellen und Adjuvantien, z.B. BCG. Nach ca. zwei Jahrzehnten klinischer Erprobung läßt sich zusammenfassen, daß diese Vakzine keine ausreichende Wirkung zeigt (s. Oettgen H. und Old L., The 20 History of Cancer Immunotherapy in: Biological Therapy of Cancer, Eds. V. deVita, S. Hellmann and S. Rosenberg, J.B. Lippincott Company 1991, S. 87-119).

In jüngerer Zeit wurden Versuche unternommen, Tumorzellen genetisch unter Verwendung von Genen für Zytokine oder kostimulierende Moleküle zu modifizieren. Der Nachteil dieser Vakzinen 25 besteht jedoch u.a. darin, dass zu ihrer Herstellung Tumorzellen verwendet werden müssen. Diese stellen ein Potential für eine mögliche Metastasenbildung dar und sind somit auch ein Risiko bei ihrer Anwendung am Patienten.

Die kürzliche Identifizierung von neuen tumorspezifischen oder tumorassoziierten Molekülen (Antigenen) in den letzten Jahren sowie die Erkenntnis, daß sogenannte dendritische Zellen zur Präsentation dieser Moleküle eine entscheidende Rolle spielen, haben neue Wege für die Konstruktion von Tumorvakzinen eröffnet. Mehrere Gruppen versuchen nun, dendritische Zellen mit Tumorantigenen zu beladen oder mit den entsprechenden Genen zu transfizieren und diese dann als Vakzine einzusetzen (Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor 30 lysate-pulsed dendritic cells. Nature Medicine 1998; 4: 328-332). Das sind jedoch zelluläre, patientenindividuelle Vakzinen, die kosten- und arbeitsintensiv sind.

Mit der hier dargestellten Vakzine werden die genannten Nachteile bisheriger Vakzinen überwunden. Die Kombination von verschiedenen Antigen und Vektoren erhöht zudem ihre Wirksamkeit.

Die Erfindung wird gemäß dem Hauptanspruch realisiert, die Unteransprüche stellen
5 Vorzugsvarianten dar.

Erfindungsgemäß wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die ein Plasmid ("nackte DNA") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1,
10 enthält und/oder ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise als Impfstoff bereitgestellt und es werden in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumor die Plasmide mit dem jeweiligen therapeutischen Gen
15 entweder einzeln oder gemeinsam appliziert.

In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung stellt die pharmazeutische Zusammensetzung ein Kombinationspräparat dar und enthält mindestens eines der oben genannten Plasmide mit dem jeweiligen genannten therapeutischen Gen und außerdem mindestens ein rekombinantes Adenovirus,
20 das zwei therapeutische Gene, nämlich das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 und das Gen für humanes Interleukin 12 aufweist. Dieses Adenovirus wird erfindungsgemäß ersetzt oder kombiniert mit einem anderen rekombinanten Adenovirus, das ebenfalls zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 und das Gen für humanes Interleukin 12. Die
25 Applikation dieser Adenoviren mit den therapeutischen Genen erfolgt ebenfalls in Abhängigkeit vom Tumor jeweils einzeln oder gemeinsam.

Insbesondere die erfindungsgemäße Kombination von Plasmiden, die das jeweilige therapeutische Gen aufweisen, mit den in Adenoviren verpackten wirksamen therapeutischen Genen stellt ein
30 effektives Impfstoffsysteem dar. Dessen Wirksamkeit wird ggf. durch die Kombination mit einem Vaccinavirus, das ebenfalls ein entsprechendes therapeutisches Gen beinhaltet, gesteigert.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung weist deshalb die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich noch ein rekombinantes Vaccinavirus auf, welches als
35 therapeutisches Gen auch das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 enthält, welches wiederum ersetzt oder kombiniert wird mit einem weiteren rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane

Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 enthält. Für eine Applikation ist ebenfalls die Beschaffenheit des Tumors ausschlaggebend.

Die genannten Plasmide, Adenoviren und Vaccinaviren mit den jeweiligen therapeutischen Genen 5 können auch jeweils einzeln und unabhängig voneinander erfolgreich appliziert werden und aktivieren das Immunsystem. Die Kombination der Komponenten erhöht jedoch die Wirksamkeit auf ein Vielfaches.

Deshalb erfolgt in einer besonders bevorzugten Anwendung die Applikation als 10 Kombinationspräparat. Erfindungsgemäß wird die pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eines der genannten Plasmide mit dem, in Abhängigkeit vom Tumor, entsprechenden therapeutischen Gen zuerst appliziert. Nach einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Tagen erfolgt dann, wiederum in Abhängigkeit vom Tumor, die Gabe des Adenovirus oder beider Adenoviren, die die genannten therapeutischen Gene für MUC1 und IL12 und/oder CEA und IL12 aufweisen. In einer 15 dritten Stufe werden, wiederum nach einer Zeitspanne von mindestens 6 Tagen, ggf. die Vaccinaviren, die die genannten therapeutischen Gene aufweisen, verabreicht.

Die pharmazeutische Zusammensetzung hat den großen Vorteil, daß sie in vivo direkt appliziert werden kann.

20

Ausführungsbeispiel:

Ein Plasmid („nackte DNA“) , das als therapeutisches Gen wirksame Fragmente des humanen Muzingens MUC1 (s. Abb. 1) enthält , wurde hergestellt, ebenso ein rekombinanter Adenovirus, der 25 ebenfalls Muzin exprimiert. Es erfolgte die subcutane Applikation des Muzin exprimierenden rekombinanten Adenovirus Typ 5 (Dosis: 10^8 pfu) in C57Black/6 Mäuse. 14 Tage später wurden 50 μ g Muzin-Plasmid („nackte“ DNA) den Mäuse intramuskulär appliziert. Parallel dazu wurden Kontrollmäuse mit einem rekombinannten Adenovirus, der ein irrelevantes Gen („mock“) enthielt, und nach 14 Tagen mit einem Plasmid, das ebenfalls das irrelative Gen enthielt, geimpft. Weitere Kontrollmäuse 30 wurden nur mit PBS geimpft. Weitere 14 Tage später wurde dann allen Mäusen ein Maustumor, der durch Gentransfer das humane Muzin exprimiert, gesetzt. In den Mäusen, die mit dem Muzin enthaltenden Plasmid und Adenovirus immunisiert wurden, wuchs in keinem Fall der Tumor an und alle Tiere überlebten. In den Kontrollmäusen wuchsen die Tumore an und die Tiere mußten nach ca. 25 Tagen getötet werden, da der Tumor eine Größe von 1cm^3 erreichte (s. Abb. 3). Das zeigt, dass eine 35 Impfung mit einem rekombinantern Adenovirus, der das Muzin-Gen enthält, und nachfolgend „nackter“ Muzin-DNA einem Tumorwachstum vorgebeugt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder CEA exprimieren, umfassend
 - 5 • ein Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält und/oder
 - ein Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich
 - ein rekombinantes Adenovirus aufweist, das zwei therapeutische Gene enthält, einmal wiederum das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, und außerdem das Gen für
 - 15 humanes Interleukin 12 und/oder
 - ein anderes rekombinantes Adenovirus, das zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 und das Gen für humanes Interleukin 12.
- 20 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich
 - ein rekombinantes Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält und/oder
 - 25 • ein anderes rekombinantes Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das rekombinante Adenovirus das nicht replikationsfähige Adenovirus Typ 5 ist.
- 30 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das rekombinante Vaccinavirus der nicht replikationsfähige Virusstamm Modified Virus Ankara (MVA) ist.
- 35 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Promotor für die Gene der CMV-Promotor dient.

7. Verwendung einer pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 als Impfstoff zur Immuntherapie bei Tumorerkrankungen zur Behandlung von humanen Tumoren, die das Tumorantigen Muzin und/oder CEA exprimieren, wobei der Impfstoff als Kombinationspräparat verwendet wird und die jeweiligen Plasmide, Adenoviren und Vaccinaviren mit den entsprechenden therapeutischen Genen einzeln nacheinander appliziert werden, und die Kombination und Pharmazeutische Zusammensetzung in Abhängigkeit vom jeweils exprimierten Tumorantigen ausgewählt wird.

5 8. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die einzelnen Plasmide mit dem jeweiligen therapeutischen Gen in getrennten Darreichungsformen oder in einer einzigen Darreichungsform vorliegen.

10 9. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung als Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1 und 2 und einem entsprechenden Beipackzettel, der Anweisungen zur Applikation enthält, wobei die jeweiligen Plasmide mit dem entsprechenden therapeutischen Gen, und die jeweiligen Adenoviren, mit den entsprechenden therapeutischen Genen in getrennten Darreichungsformen vorliegen.

15 10. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einsatz von zwei Adenoviren, die die entsprechenden therapeutischen Gene enthalten, die einzelnen adenoviral verpackten Gene in getrennten oder gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.

20 11. Pharmazeutische Verpackungseinheit umfassend eine pharmazeutische Zusammensetzung als Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1 bis 3 und einen entsprechendem Beipackzettel, der Anweisungen zur Applikation enthält, wobei die jeweiligen Plasmide, die jeweiligen Adenoviren und die jeweiligen Vaccinaviren mit den entsprechenden therapeutischen Genen in getrennten Darreichungsformen vorliegen.

25 12. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einsatz von zwei Vaccinaviren, die das jeweils entsprechende therapeutische Gen enthalten, die einzelnen Vaccinaviren in getrennten oder gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.

30 13. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß dem Beipackzettel entnommen werden kann, daß die Applikation des/der Adenoviren mit den therapeutischen Genen nach der Applikation des/der therapeutischen Gene in Plasmidform erfolgt, wobei ein Abstand von mindestens 6 Tagen einzuhalten ist.

14. Pharmazeutische Verpackungseinheit nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß dem Beipackzettel entnommen werden kann, daß die Applikation des/der therapeutischen Gene in Form von Vaccinaviren nach der Adenoviren-Applikation erfolgt, wobei wiederum ein Abstand von mindestens 6 Tagen einzuhalten ist.

5

15. Ein Verfahren zur Aktivierung des Immunsystems beim Menschen, so daß ein Tumor bekämpft wird, der das Tumorantigen Muzin und/oder das Carcinoembryonale Antigen (CEA) exprimiert, gekennzeichnet durch die Anwendung einer effektiven Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche

10 • ein Plasmid ("nackte DNA") aufweist, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, enthält, und/oder

15 • ein anderes Plasmid ("nackte DNA"), das als therapeutisches Gen das Gen für das Humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält, ggf. in Kombination mit

20 - einem rekombinanten Adenovirus, das zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das humane Muzingen MUC1, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1 und das Gen für humanes Interleukin 12 und/oder einem anderen rekombinanten Adenovirus, das zwei therapeutische Gene aufweist, nämlich das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 und das Gen für humanes Interleukin 12, ggf. weiterhin in Kombination

25 - mit einem rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das humane Muzingen MUC1 enthält, wirksame Fragmente davon oder mindestens 3 Repeats der Aminosäuresequenz SEQ No. 1 gemäß Abbildung 1, und/oder mit einem anderen rekombinanten Vaccinavirus, das als therapeutisches Gen das Gen für das humane Carcinoembryonale Antigen (CEA) SEQ No. 2 gemäß Abbildung 2 enthält.

30 16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung als Impfstoff injiziert wird.

1/4

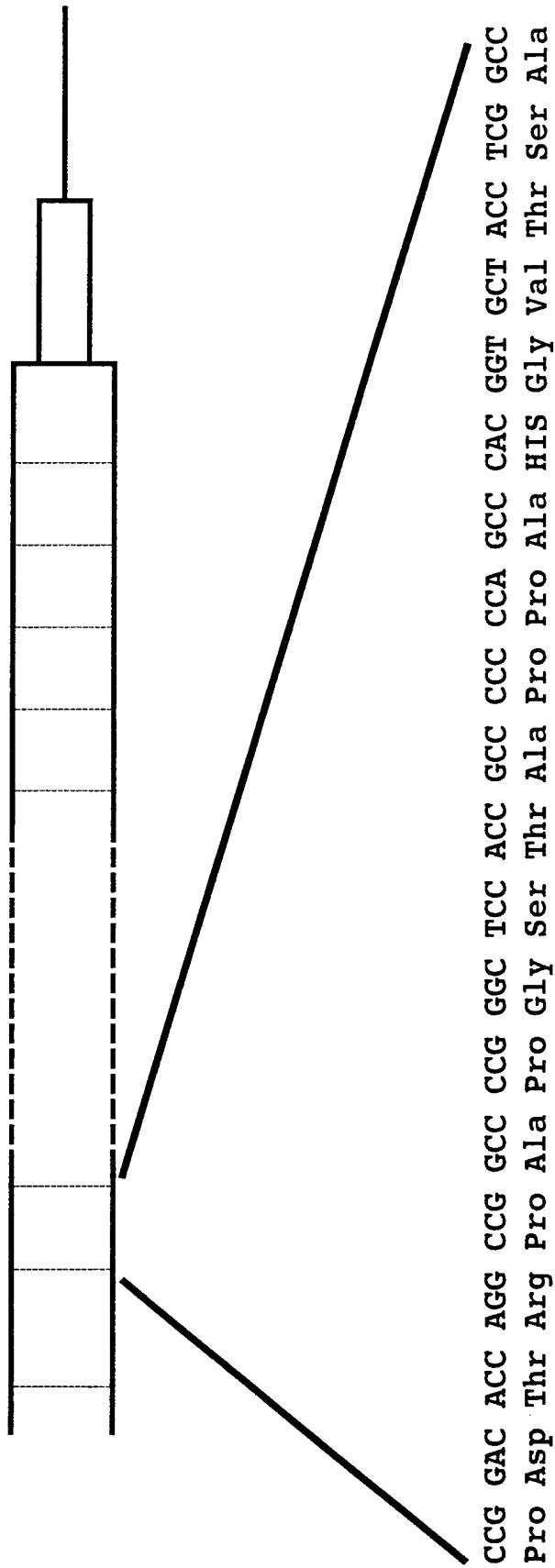


Fig. 1

2/4

Fig. 2 Aminosäure- und Nucleotidsequenz des Gens des humanen Carcinoembryonalen Antigens (CEA)

1 - ATGGAGTCTCCCTCGGCCCTCCCCACAGATGGTGCATCCCTGGCAGAGGCTCTGCTC - 60
 - M E S P S A P P H R W C I P W Q R L L L
 -
 61 - ACAGCCTCACTTCTAACCTCTGGAACCCGCCACCAGTCCAGCTCACTATTGAATCC - 120
 - T A S L L T F W N P P T T A K L T I E S
 -
 121 - ACGCCGTTCAATGTCGCAGAGGGGAAGGGAGGTCTACTTGTCCACAATCTGCCAG - 180
 - T P F N V A E G K E V L L L V H N L P Q
 -
 181 - CATCTTTGGCTACAGCTGGTACAAAGGTGAAAGAGTGGATGGCAACCGTCAAATTATA - 240
 - H L F G Y S W Y K G E R V D G N R Q I I
 -
 241 - GGATATGTAATAGGAACCAACAAGCTACCCAGGGCCGCATACAGTGGTCGAGAGATA - 300
 - G Y V I G T Q Q A T F G P A Y S G R E I
 -
 301 - ATATACCCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAACATCATCCAGAACATGACACAGGATTCTAC - 360
 - I Y P N A S L L I Q N I I Q N D T G F Y
 -
 361 - ACCCTACACGTCTAAAGTCAGATCTTGTGAATGAAGAACGAACTGGCCAGTTCCGGTA - 420
 - T L H V I K S D I V N E E A T G Q F R V
 -
 421 - TACCCGGAGCTGCCAACGCCCTCCATCTCCAGCAACAACTCCAAACCCGTGGAGGACAAG - 480
 - Y P E L P K P S I S S S N N S K P V E D K
 -
 481 - GATGCTGTGGCCTTCACCTGTGAACCTGAGACTCAGGACGCAACCTACCTGTGGTGGTA - 540
 - D A V A F T C E P E T Q D A T Y L W W V
 -
 541 - AACAAATCAGAGCCTCCGGTCAGTCCCAGGCTGCAGCTGCTCAATGGCAACAGGACCCCTC - 600
 - N N Q S L P V S P R L Q L S N G N R T L
 -
 601 - ACTCTATTCAATGTCACAAGAAATGACACAGCAAGCTACAAATGTGAAACCCAGAACCCA - 660
 - T L F N V T R N D T A S Y K C E T Q N P
 -
 661 - GTGAGTGCCAGGCCAGTGATTCACTGATCTGAATGTCCTCTATGGCCCGATGCC - 720
 - V S A R R S D S V I L N V L Y G P D A P
 -
 721 - ACCATTCTCCCTCTAAACACATCTTACAGATCAGGGAAAATCTGAACCTCTCCGCCAT - 780
 - T I S P L N T S Y R S G E N L N L S C H
 -
 781 - GCAGCCTCTAACCCACCTGCACAGTACTCTGGTTGTCATGGGACTTCCAGCAATCC - 840
 - A A S N P P A Q Y S W F V N G T F Q Q S
 -
 841 - ACCCAAGAGCTTTATCCCCAACATCACTGTGAATAATAGTGGATCCTATACGTGCCAA - 900
 - T Q E L F I P N I T V N N S G S Y T C Q
 -
 901 - GCCCATAACTCAGACACTGGCCTCAATAGGACCACAGTCACGACGATCACAGTCTATGCA - 960
 - A H N S D T G L N R T T V T T I T V Y A
 -
 961 - GAGCCACCCAAACCCCTTCATCACCAAGCAACAACTCCAACCCGGTGGAGGATGAGGATGCT - 1020
 - E P P K P F I T S N N S N P V E D E D A
 -
 1021 - GTAGCCTAACCTGTGAACCTGAGATTCAAGAACACAAACCTACCTGTGGTGGTAATAAT - 1080
 - V A L T C E P E I Q N T T Y L W W V N N
 -
 1081 - CAGAGCCTCCGGTCAGTCCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGACAACAGGACCCCTCACTCTA - 1140
 - Q S L P V S P R L Q L S N D N R T L T L
 -
 1141 - CTCAGTGTACAAGGAATGATGTAGGACCTATGAGTGTGGAAATCCAGAACGAATTAAGT - 1200
 - L S V T R N D V G P Y E C G I Q N E L S
 -
 1201 - GTTGACCACAGCGACCCAGTCATCCTGAATGTCCTCTATGGCCAGACGACCCACCAATT - 1260
 - V D H S D P V I L N V L Y G P D D P T I
 -
 1261 - TCCCCCTCATACACCTATTACCGTCCAGGGGTGAACCTCAGCCTCTCCTGCCATGCAGCC - 1320
 - S P S Y T Y Y R P G V N L S L S C H A A
 -
 1321 - TCTAACCCACCTGCACAGTATTCTGGCTATTGATGGGAACATCCAGAACACACACAA - 1380
 - S N P F A Q Y S W L I D G N I Q Q H T Q

Fig. 2 (Fortsetzung)

1381 - GAGCTCTTATCTCCAACATCACTGAGAAGAACAGCGGACTCTATAACCTGCCAGGCCAT - 1440
 - E L F I S N I T E K N S G L Y T C Q A N
 -
 1441 - AACTCAGCCAGTGGCCACAGCAGGACTACAGTCAGACAATCACAGTCTCTGCCAGGAGCTG - 1500
 - N S A S G H S R T T V K T I T V S A E L
 1501 - CCCAAGCCCTCCATCTCCAGCAACAACTCCAAACCGTGGAGGACAAGGATGCTGTGGCC - 1560
 - P K P S I S S N N S K P V E D K D A V A
 -
 1561 - TTCACCTGTGAACCTGAGGCTCAGAACACAAACCTACCTGTGGTGGTAAATGGTCAGAGC - 1620
 - F T C E P E A Q N T T Y L W W V N G Q S
 -
 1621 - CTCCCAGTCAGTCCCAGGCTGCAGCTGTCCAATGGCAACAGGACCCCTACTCTATTCAAT - 1680
 - L P V S P R L Q L S N G N R T L T L F N
 -
 1681 - GTCACAAGAAAATGACGCAAGAGCCTATGTATGTGGAATCCAGAACTCAGTGAGTGCAAAC - 1740
 - V T R N D A R A Y V C G I Q N S V S A N
 -
 1741 - CGCAGTGACCCAGTCACCCCTGGATGTCCCTATGGGCCGGACACCCCCATCTTCCCCC - 1800
 - R S D P V T L D V L Y G P D T P I I S P
 -
 1801 - CCAGACTCGTCTTACCTTCTGGGAGCGAACCTCAACCTCTCTGCCACTCGGCCTCTAAC - 1860
 - P D S S Y L S G A N L N L S C H S A S N
 -
 1861 - CCATCCCCGCAGTATTCTTGGCGTATCAATGGGATACCGCAGCAACACACACAAGTTCTC - 1920
 - P S P Q Y S W R I N G I P Q Q H T Q V L
 -
 1921 - TTTATCGCCAAAATCACGCCAAAATAATAACGGGACCTATGCCCTTTGTCTCTAACATTG - 1980
 - F I A K I T P N N N G T Y A C F V S N L
 -
 1981 - GCTACTGGCCGCAATAATTCCATAGTCAGAGCATCACAGTCTCTGCATCTGAACTTCT - 2040
 - A T G R N N S I V K S I T V S A S G T S
 -
 2041 - CCTGGTCTCTCAGCTGGGCCACTGCGGCATCATGATTGGAGTGTGGTTGGGTTGCT - 2100
 - P G L S A G A T V G I M I G V L V G V A
 -
 2101 - CTGATATAGCAGCCCTGGTGTAGTTCTCATTCAGGAAGACTGACAGTTGTTTGCTT - 2160
 - L I * Q P W C S F F I S G R L T V V L L
 -
 2161 - CTTCTTAAAGCATTGCAACAGCTACAGTCTAAAATTGCTTCTTACCAAGGATATTAA - 2220
 - L P * S I C N S Y S L K L L Y Q G Y L
 -
 2221 - CAGAAAAAGACTCTGACCAGAGATCGAGACCACATCTAGCCAACATCGTGAACCCCCATCTC - 2280
 - Q K R L * P E I E T I L A N I V K P H L
 -
 2281 - TACTAAAAATACAAAATGAGCTGGCTTGGTGGCGCGCACCTGTAGTCCCAGTTACTCG - 2340
 - Y * K Y K N E L G L V A R T C S P S Y S
 -
 2341 - GGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCCTAGAGCGGCCGGCGCG - 2389
 - G G * G R R I A * T P R A A G R

